·论著·

血清 PARP2 作为潜在的肝细胞癌诊断标志物的研究

麦尔哈巴·麦麦提艾力[1]，张凯楠[2]，赵辉[2]，亚库甫·托合提[3]，叶建蔚[4]，吕国栋[1，5*]

1.830054 新疆乌鲁木齐市，新疆医科大学药学院
2.830054 新疆乌鲁木齐市，新疆医科大学第一附属医院临床检验中心
3.830054 新疆乌鲁木齐市，新疆军区总医院质量管理科
4.830054 新疆乌鲁木齐市，新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心
5.830054 新疆乌鲁木齐市，新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院
*通信作者：吕国栋，研究员；E-mail：lgd_xj@qq.com

【摘要】 **背景** 肝细胞癌（HCC）是肝脏最常见的恶性肿瘤，近年 HCC 发病率上升，甲胎蛋白（AFP）是 HCC 诊断中的经典血清标志物，其灵敏度低，亟待研发新型分子生物标志物用于 HCC 的早期诊断。**目的** 检测 HCC 患者血清聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 2（PARP2）蛋白表达水平，并探讨其是否可以作为潜在的 HCC 诊断标志物。**方法** 在 TCGA 数据库中分析 50 例健康体检者与 371 例 HCC 患者的 PARP2 mRNA 水平，通过 PARP2 表达量绘制诊断 HCC 的受试者工作特征（ROC）曲线，分析诊断效能。在 HCC 细胞和正常肝细胞中检测 PARP2 mRNA 表达水平和蛋白水平。收集 2021 年 3 月—2022 年 7 月新疆医科大学第一附属医院新发 HCC 患者的血清样本 38 例及同期体检健康者血清样本 38 例，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）方法，检测血清 PARP2 蛋白水平，并分析 HCC 患者血清 PARP2 蛋白水平与临床特征的相关性，分析血清 PARP2 表达水平用于 HCC 诊断与甲胎蛋白（AFP）阴性 HCC（AFP<20 ng/mL）诊断的效能分析，评估血清 PARP2 与 AFP 联合诊断 HCC 患者与健康体检者的效能。**结果** 基于 TCGA 的大数据分析，癌组织 PARP2 mRNA 表达量高于癌旁组织（P<0.001）；HCC 细胞 HepG2 中 PARP2 mRNA 表达水平、PARP2 蛋白表达水平高于正常肝细胞 WRL68（P<0.05）。HCC 患者血清 PARP2 蛋白表达水平高于体检健康者（P<0.001）。不同淋巴转移、肿瘤数目者血清 PARP2 表达水平比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。血清 PARP2 表达水平绘制诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.92，灵敏度为 76.32%，特异度为 97.37%，截断值为 19.45 ng/mL。经血清 AFP 检测，38 例 HCC 患者中 21 例为 AFP 阴性 HCC。血清 PARP2 蛋白水平诊断 AFP 阴性 HCC 的 AUC 为 0.95（95%CI=0.88~1.00），灵敏度为 85.71%，特异度为 97.37%，截断值为 19.59 ng/mL。进一步评估 PARP2 联用 AFP 的诊断效能，使用“并联”的联合诊断模式，结果显示：联合诊断 HCC 的灵敏度为 92.11%，特异度为 94.74%，AUC 为 0.934 2；针对 AFP 阴性的 HCC 患者，联合诊断的灵敏度为 85.71%，特异度为 94.74%，AUC 为 0.902 3。**结论** PARP2 在 HCC 中高表达，可以作为 HCC 筛查的生物学标志物，尤其是 AFP 阴性的 HCC。

【关键词】 肝肿瘤；PARP2；甲胎蛋白；诊断标志物；Wilcoxon 秩和检验
【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0553

Investigating Serum PARP2 as a Potential Diagnostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma

MAIERHABA·Maimaitiaili[1]，*ZHANG Kainan*[2]，*ZHAO Hui*[2]，*YAKUFU·Tuoheti*[3]，*YE Jianwei*[4]，*LYU Guodong*[1，5*]
1.School of Pharmacy，Xinjiang Medical University，Urumqi 830054，China
2.Department of Clinical Laboratory Center，the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830054，China
3.Quality Management Section，General Hospital of Xinjiang Military Region，Urumqi 830054，China
4.Cancer Center，the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830054，China
5.Institute of Clinical Medicine，the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830054，China
**Corresponding author：LYU Guodong，Research fellow；E-mail：lgd_xj@qq.com*

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2022D01C245）
引用本文：麦尔哈巴·麦麦提艾力，张凯楠，赵辉，等. 血清 PARP2 作为潜在的肝细胞癌诊断标志物的研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0553.［www.chinagp.net］
MAIERHABA·M M T A L，ZHANG K N，ZHAO H，et al. Investigating serum PARP2 as a potential diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

【Abstract】 **Background** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant liver tumor, with an increasing incidence rate. Since alpha-fetoprotein (AFP), the traditional serum marker for HCC, has a low sensitivity, there is a critical need for novel molecular biomarkers to enable early detection of HCC. **Objective** To detect the protein expression level of serum polyadenosine diphosphate ribose polymerase 2 (PARP2) in HCC patients in the blood of HCC patients and investigate its potential as a diagnostic marker for HCC. **Methods** PARP2 mRNA levels of 50 healthy individuals and 371 HCC patients were analyzed in the TCGA database, and the diagnostic efficacy was analyzed by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve of subjects diagnosed with HCC by PARP2 expression. The levels of PARP2 mRNA and protein expression were assessed in both HCC cells and normal hepatocytes. Serum samples from 38 newly diagnosed HCC patients and 38 healthy individuals undergoing physical examinations at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2021 to July 2022 were collected to measure serum PARP2 protein levels by using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and their correlation with HCC clinical characteristics was analyzed. Additionally, the characteristics of serum PARP2 expression levels in diagnosing HCC, particularly in alpha-fetoprotein (AFP)-negative HCC (AFP<20 ng/mL) was analyzed, and the efficacy of the combination of serum PARP2 and AFP for the diagnosis of HCC in patients with HCC and healthy individuals was evaluated. **Results** TCGA data showed that PARP2 mRNA expression is higher in malignant tissues compared to paracancerous tissues based on the big data analysis of TCGA (P<0.001). PARP2 mRNA and protein expression levels were higher in HCC cells HepG2 compared to normal hepatocytes WRL68 (P<0.05). HCC patients had higher serum PARP2 protein expression levels compared to healthy individuals (P<0.001). Comparison of serum PARP2 expression levels in those with different lymphatic metastases and tumor counts showed statistically significant differences (P<0.05). The area under the ROC curve (AUC) of serum PARP2 expression level plotted for the diagnosis of HCC was 0.92, with a sensitivity of 76.32%, a specificity of 97.37% and a cut-off value of 19.45 ng/mL. Upon serum AFP testing, 21 of the 38 HCC patients were AFP-negative HCC. The AUC of serum PARP2 protein level for diagnosing AFP-negative HCC was 0.95 (95%CI=0.88-1.00), with a sensitivity of 85.71%, a specificity of 97.37%, and a cutoff value of 19.59 ng/mL. The diagnostic efficacy of PARP2 in combination with AFP was further evaluated using a "parallel" co-diagnostic approach, the results showed that the diagnostic efficacy of the combined diagnosis of HCC was 92.11%, the specificity was 94.74%, and the AUC was 0.934. For AFP-negative HCC patients, the sensitivity of the combined diagnosis was 85.71%, the specificity was 94.74%, and the AUC was 0.902 3. **Conclusion** PARP2 is highly expressed in HCC and can be used as a biological marker for HCC screening, especially in AFP-negative HCC.

【Key words】 Liver neoplasms; PARP2; Alpha-fetoprotein; Diagnostic biomarkers; Wilcoxon rank sum test

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）作为肝脏最常见的原发性恶性肿瘤[1]，我国 HCC 发病病例占全球新发肝癌病例的 45.3%[2]。近年来 HCC 治疗的效果并未获得显著的提高，其主要原因是 HCC 发病隐匿，早期诊断仍存在困难[3]，提高早期诊断手段对于及时治疗和提高 HCC 生存率至关重要[4]。因此完善早期诊断手段，尤其是针对传统生物标志物灵敏度不足的缺陷，开发新的用于 HCC 早期筛查的生物标志物可能是提高诊断及预后的重要方法。

甲胎蛋白（Alpha-fetoprotein，AFP）是 HCC 诊断中的经典血清标志物，其特异度尚可，但灵敏度较低[5]。大部分 HCC 患者的病程全程中 AFP 的表达水平普遍不高（本研究中将 AFP<20 ng/mL 的 HCC 患者定义为 AFP 阴性的 HCC 患者[6]），导致此类患者极容易被漏诊。因此，临床上迫切需要有效的分子生物标志物用于 HCC 的早期诊断[7]，尤其是针对 AFP 阴性的患者。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 2 [poly（ADP-ribose）polymerase-2，PARP2] 作为 PARP 家族的一员，是参与 DNA 损伤修复的重要蛋白修饰酶，并且参与调控细胞生长、增殖和凋亡等基本生命过程[8]。PARP2 在 DNA 修复和基因组稳定性维护中起着重要的作用，而 DNA 损伤是导致 HCC 等肿瘤疾病发生和发展的一个重要因素。在携带 BRCA1/2 基因突变的乳腺癌和卵巢癌[9]，PARP 家族作为癌症治疗靶点被广泛研究[10-11]。然而，PARP2 在 HCC 中的表达及诊断价值的研究仍然值得进一步探索，其是否能识别 AFP 阴性的 HCC 患者尚且未知。

本研究拟通过检测 HCC 患者及健康体检者的血清标本中 PARP2 蛋白水平，分析 PARP2 在 HCC 患者中的表达以及相关临床特征的关系，旨在探讨血清 PARP2 在 HCC 中的临床意义和诊断效能，尤其是血清 PARP2 蛋白水平用于 AFP 阴性的 HCC 患者的早期识别诊断。

1 资料与方法

1.1 病例血清标本及纳入排除标准

收集 2021 年 3 月—2022 年 7 月新疆医科大学第一

附属医院新发HCC患者的血清样本38例，HCC患者血清标本均采集于治疗前；收集HCC患者临床病理特征资料，包括性别、年龄、肿瘤大小（最大直径）和数量、TNM分期、淋巴转移、远处转移、AFP值和乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）等信息以供下游分析。纳入标准：HCC患者经病理组织学和影像学资料明确诊断为HCC，并且符合《原发性肝癌病理诊断实践指南（2015年版）》[12]中原发性HCC诊断标准；术前未行HCC相关治疗；临床病历资料完整。排除标准：既往有恶性肿瘤病史，自身免疫性疾病及血液系统疾病。

研究选取新疆医科大学第一附属医院同期进行健康体检的38例体检健康者血清作为对照组。纳入标准：拥有完整病历资料，无重大病史，且体检结果均正常。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理审批（伦理审批号：K202107-15）。

1.2 生物信息学分析PARP2表达与HCC恶性进展的联系

基于TCGA数据库（https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga）中mRNA表达谱文件（50例健康体检者与371例HCC患者），分析PARP2 mRNA在泛癌中的表达，初步探究其作为肿瘤标志物的合理性；分析PARP2在HCC配对样本和非配对样本中的差异表达，明确PARP2在肿瘤组织和正常组织中的表达差异，通过PARP2表达量绘制HCC诊断的ROC曲线，分析诊断效能、灵敏度及特异度等关键指标。

1.3 RT-PCR检测HCC细胞HepG2和正常肝细胞系WRL68的PARP2基因表达

Trizol法提取正常肝细胞系WRL68细胞（新疆大学李金耀团队赠送）和肝细胞癌细胞系HepG2细胞（购买自普诺赛公司）总RNA，Nano Drop1000紫外分光光度仪测定RNA浓度，使用TAKARA逆转录试剂盒将RNA逆转为cDNA，实时荧光定量PCR检测GAPDH、PARP2 mRNA表达水平，PCR仪扩增反应条件按说明书操作，用2-ΔΔCT法进行相对定量分析。

1.4 Western blot检测HCC细胞HepG2和正常肝细胞系WRL68的PARP2蛋白表达水平

HepG2和WRL68分别培养于6 cm培养皿（DMEM细胞培养基＋10% FBS+1%双抗，在37 ℃，5% CO2培养箱中培养），待细胞状态稳定后用无菌PBS将细胞洗两遍，加入含有蛋白酶抑制剂和PMSF的RIPA裂解液，在冰上裂解15 min，用细胞刮将细胞刮下来转移至Ep管中，静置15 min，12 000 r/min 4 ℃离心15 min，转移上清，BCA法对提取的总蛋白进行定量后，加入上样缓冲液在100 ℃煮蛋白10 min。将蛋白上样于制备好的SDS-PAGE胶，电泳完成后电转至PVDF膜，经5%脱脂奶粉封闭后，分别加入稀释后的一抗溶液，GAPDH（1：5 000），PARP2（1：2 000），在4 ℃冰箱孵育过夜。次日经TBST洗膜3次，加入相应二抗（稀释比例为1：5 000）室温孵育1 h后，加入ECL化学发光底物试剂盒进行显影拍照。使用Image J软件对条带灰度值进行统计分析。

1.5 血清PARP2蛋白的ELISA检测

38例HCC患者血清及38例健康体检者血清采用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked-immunosorbent serologic assay，ELISA）方法，检测血清PARP2蛋白水平。人PARP2 ELISA试剂盒购于武汉菲恩生物科技有限公司，货号EH2530；具体操作按照试剂盒操作说明书进行。

1.6 确定诊断界值

采用受试者工作特征（ROC）曲线分析血清PARP2蛋白水平，在检测值的约登指数（特异度与灵敏度之和）最大时，判定诊断HCC的截断值。

1.7 统计学方法

统计分析应用SPSS 21.0软件进行。符合正态分布的计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较t检验；非正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用Wilcoxon符号秩和检验；相关性分析采用Spearman秩相关分析。分析及评估诊断效能采用ROC曲线分析法，获得曲线下面积（AUC），以AUC为判断标准。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于TCGA数据库分析PARP2 mRNA在HCC患者癌和癌旁组织中的表达

基于TCGA数据库分析发现：癌旁组织PARP2 mRNA表达量为（2.28±0.34），低于癌组织PARP2 mRNA表达量（3.44±0.63），差异有统计学意义（t=-12.85，P<0.001）。通过PARP2表达量绘制TCGA数据库中50例健康体检者与371例HCC患者诊断的ROC曲线，AUC为0.952 3，灵敏度为74.93%，特异度为98%，见图1。

2.2 HCC细胞和正常肝细胞中检测PARP2 mRNA表达水平和蛋白表达水平

检测正常肝细胞WRL68及HCC细胞HepG2中PARP2 mRNA表达水平，结果发现，在HepG2细胞中PARP2 mRNA表达量为（3.35±0.91），高于WRL68细胞中PARP2 mRNA表达（1.00±0.61），差异有统计学意义（t=-3.70，P<0.05）。

检测HCC细胞系HepG2正常肝细胞系WRL68的PARP2蛋白表达水平，结果发现，HepG2细胞中PARP2蛋白表达（5.25±0.55），明显高于正常肝细胞WRL68（0.67±0.24），差异有统计学意义（t=-15.27，

$P<0.001$），见图 2。

2.3 检测 HCC 患者血清中的 PARP2 蛋白水平

HCC 患者血清 PARP2 表达量为 33.22（19.21，53.77）ng/mL，高于健康体检者血清 PARP2 表达量 11.01（7.26，15.09）ng/mL，差异有统计学意义（$Z=-6.244$，$P<0.001$）。

2.4 血清 PARP2 与 HCC 临床病理特征的关系

不同性别、年龄、TNM 分期、远处转移、HBsAg、肿瘤大小、AFP 水平者血清 PARP2 表达水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；不同淋巴转移、肿瘤数目者血清 PARP2 表达水平比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.5 血清 PARP2 表达水平用于 HCC 诊断的效能分析及联合诊断

通过 PARP2 表达量绘制 HCC 诊断的 ROC 曲线，分析诊断效能、灵敏度及特异度等关键指标，$AUC=0.92$（95%CI=0.85~0.98），灵敏度为 76.32%，特异度为 97.37%，截断值为 19.45 ng/mL。

HCC 患者血清 PARP2 表达量与 AFP 水平不存在显著相关性（$r=-0.210\,6$，$P>0.05$）。经血清 AFP 检测，38 例 HCC 患者中 21 例为 AFP 阴性 HCC（AF$P<20$ ng/mL）。通过 PARP2 表达量绘制 21 例 AFP 阴性 HCC 和 38 例健康体检者诊断的 ROC 曲线，结果显示，血清 PARP2 蛋白水平区分 AFP 阴性 HCC 和健康人的 AUC 为 0.95（95%CI=0.88~1.00），灵敏度为 85.71%，特异度为 97.37%，截断值为 19.59 ng/mL。

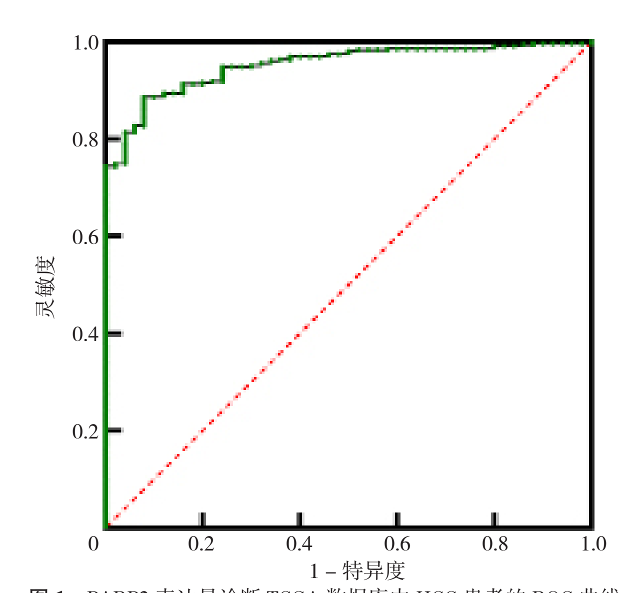
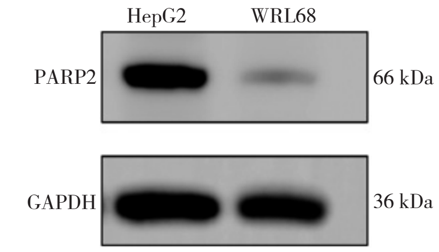


图 1 PARP2 表达量诊断 TCGA 数据库中 HCC 患者的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of PARP2 expression for the diagnosis of HCC patients in the TCGA database



注：PARP2= 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 2。

图 2 HCC 细胞和正常肝细胞中 PARP2 蛋白表达水平

Figure 2 PARP2 protein expression levels in HCC cells and normal hepatocytes

表 1 不同临床病理特征的 HCC 患者血清 PARP2 表达水平比较［M（P_{25}，P_{75}），ng/mL］

Table 1 Comparison of serum PARP2 expression levels in HCC patients with different clinic opathologic features

临床指标	例数	PARP2	Z 值	P 值
性别			−0.635	0.525
男	29（76.3）	27.65（17.32，53.56）		
女	9（23.7）	33.61（23.35，61.85）		
年龄（岁）			−1.174	0.240
≤ 60	17（44.7）	21.67（15.28，52.52）		
>60	21（55.3）	35.25（24.98，53.96）		
TNM 分期			−0.597	0.551
Ⅰ ~ Ⅱ期	26（68.4）	30.24（18.79，50.73）		
Ⅲ ~ Ⅳ期	12（31.6）	35.06（19.86，55.56）		
淋巴转移			−2.138	0.032
否	35（92.1）	27.65（18.17，49.78）		
是	3（7.9）	55.66（54.22，75.27）		
远处转移			−1.641	0.101
否	32（84.2）	30.24（17.24，48.54）		
是	6（15.8）	54.22（23.30，87.76）		
HBsAg			−1.389	0.165
阴性	23（60.5）	35.25（19.56，55.66）		
阳性	15（39.5）	25.16（15.84，40.28）		
肿瘤大小（cm）			−1.538	0.124
≤ 5	22（57.9）	26.13（17.74，44.81）		
>5	16（42.1）	43.25（24.96，55.56）		
肿瘤数目			−2.169	0.030
1	25（65.8）	40.28（23.30，62.23）		
≥ 2	13（34.2）	19.85（14.28，35.06）		
AFP（ng/mL）			−0.377	0.706
≤ 400	31（81.6	32.84（18.17，55.26）		
>400	7（18.4）	33.61（19.56，40.28）		

注：PARP2= 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 2，HBsAg= 乙型肝炎表面抗原，AFP= 甲胎蛋白。

通过 AFP 表达量绘制 HCC 诊断的 ROC 曲线，分析诊断效能、灵敏度及特异度等关键指标，AUC 为 0.80（95%CI=0.70~0.91），灵敏度为 60.53%，特异度为 97.37%，截断值为 8.145 ng/mL。上述结果表明，PARP2 与 AFP 相比具有更佳的灵敏度，尤其是针对 AFP 阴性的 HCC 患者。进一步评估 PARP2 联用 AFP 的诊断效能，使用“并联”的联合诊断模式，发现：联合诊断的灵敏度为 92.11%，特异度为 94.74%，AUC 为 0.934 2；针对

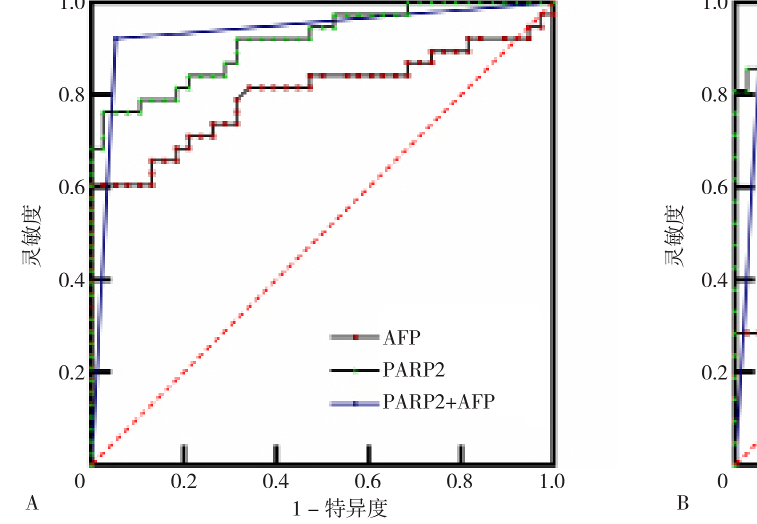
AFP 阴性的 HCC 患者，联合诊断的灵敏度为 85.71%，特异度为 94.74%，AUC 为 0.902 3，见图 3。

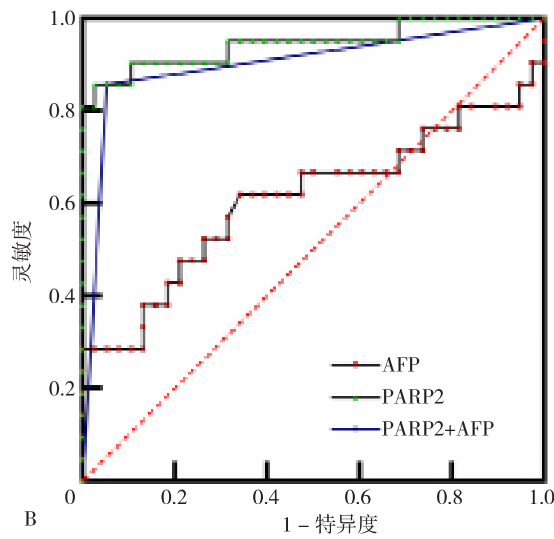
3 讨论

HCC 发病隐匿，需提高早期诊断手段，研发诊断 HCC 的新型生物标志物，特别是针对 AFP 阴性的 HCC 患者，对 HCC 的及时诊断治疗具有重要意义[13]。本研究基于 TCGA 大数据分析发现 PARP2 在 HCC 癌组织中显著上调，在细胞水平中进一步验证了这一结果；在本地样本中，HCC 患者血清 PARP2 蛋白水平高于健康人血清，血清 PARP2 可以用于诊断 AFP 阴性 HCC 患者，PARP2 和 AFP 联合诊断 HCC，诊断效能更佳。表明血清 PARP2 在 HCC 的诊断中可以发挥生物标志物的作用。

在实际的临床诊疗工作中，血清检查常扮演针对高危人群进行大规模初筛的角色，因此肿瘤标志物需要有极高的灵敏度，为发现更多的疑似患者以供进一步明确筛查[14]。血清 AFP 是全世界最广泛使用的 HCC 肿瘤标志物，但 AFP 诊断 HCC 的灵敏度约为 60%，存在大量漏诊的可能，迫切需要更高灵敏度的生物标志物，尤其是针对 AFP 不增高的 HCC 患者[15]。目前临床上常见的 HCC 肿瘤标志物除 AFP 之外，主要有脱 -γ- 羧基凝血酶原（Des-γ-carboxy-prothrombin，DCP）、高尔基体蛋白 73（Golgi protein73，GP73）、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3（glypican 3，GPC3）、AFP 异构体 AFP-L3 等。有研究报道 DCP 诊断 HCC 的灵敏度为 62.50%，特异度为 85.50%[16]，与本研究中 PARP2 的灵敏度和特异度相比较低。GPC3 会在其他类型的肿瘤中表达，如脂肪肉瘤和肺鳞状细胞癌等[17]。虽然上述肿瘤标志物作为诊断 HCC 的生物标志物，但其均不能满足临床诊断 HCC 的诊断需求[5]。而本研究中发现的 PARP2 用于筛查 HCC 患者的灵敏度为 76.32%，较 GPC3 及 DCP 等肿瘤标志物的灵敏度高，提示血清 PARP2 在 HCC 中具有较好的诊断效能。血清 PARP2 在筛查 AFP 阴性的 HCC 患者中灵敏度为 85.71%，与 AFP 联用能更大幅度提高灵敏度，提示血清 PARP2 在 AFP 阴性 HCC 患者中也具有较好的诊断效能。本研究中 HCC 患者血清 PARP2 蛋白水平与淋巴转移和肿瘤数目等临床指标相关，表明 PARP2 在 HCC 患者的预后评估中具有一定潜在价值[18]。提示血清 PARP2 可以作为潜在的 HCC 诊断及判断预后的指标。

PARP2 是 PARP 蛋白家族的成员，该家族包括 17 个参与多种细胞过程的成员，PARP2 可能在许多细胞过程中发挥核心作用，包括 DNA 修复、复制和转录[19]。DNA 修复缺陷是癌症的常见特征[20]。已有文献报道 PARP2 在 BRCA 1/2 纯缺失的乳腺癌和卵巢癌中高表达，强调 PARP2 是一种新的潜在治疗靶点[21]，而 HCC 血清中 PARP2 蛋白水平表达目前尚未见相关报道。肿瘤疾病的发生与 DNA 损伤积累有关，所以 DNA 损伤修复机制是靶向治疗癌症的突破口[22]。PARP 家族在 DNA 损伤修复和转录调控中发挥重要作用，PARP1 和 PARP2 是最早被发现的，是重要的 DNA 损伤分子感受器。当 DNA 发生断裂时，PARP2 被激活，DNA 缺口可以被 PARPs 有效地 ADP 核糖基化，以对抗 DNA 损伤的细胞[23]。本研究基于 TCGA 数据库和细胞水平分析 PARP2 在 HCC 中的表达量，PARP2 在 HCC 中显著上调，HCC 患者血清 PARP2 蛋白水平高于健康体检者这一结果，推测其与癌症组织内形成的过氧化物使 DNA 出现断裂损伤，出现肿瘤细胞复制现象，进而激活 PARP2，





注：A 为 PARP2 联用 AFP 诊断 HCC 患者的 ROC 曲线；B 为 PARP2 联用 AFP 诊断 AFP 阴性 HCC 患者的 ROC 曲线；AFP= 甲胎蛋白。

图 3 血清 PARP2 联合 AFP 诊断 HCC 和 AFP 阴性 HCC 患者的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of serum PARP2 combined with AFP for diagnosis of HCC and AFP-negative HCC patients

使 PARP2 表达量上升有关[24]。

本研究的局限性：（1）本研究仅在 HCC 中探究了血清 PARP2 的蛋白表达水平，尚未评估血清 PARP2 在其他良性肝病如乙型肝炎、肝硬化及肝血管瘤等肝病中的表达。（2）本研究样本量较小，仍需扩大样本量去验证本研究结论。

综上所述，血清 PARP2 在 HCC 中可作为筛查 HCC 患者的诊断生物标志物，尤其是在 AFP 阴性的 HCC 患者中，同时与 AFP 联用大幅提高诊断 HCC 的灵敏度。

作者贡献：麦尔哈巴·麦麦提艾力负责文章中主体实验的完成及文章撰写；张凯楠负责生信分析及数据统计；赵辉进行数据的收集与整理；亚库甫·托合提和叶建蔚负责收集血清；吕国栋负责研究的构思与设计，文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

吕国栋：https://orcid.org/0000-0002-1770-574X

参考文献

[1] SIEGEL R，MILLER K，FUCHS H E，et al. Cancer statistics，2021[J]. CA，2021，71：33-7. DOI：10.3322/caac.21654.

[2] MCGLYNN K A，PETRICK J L，EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology，2021，73（Suppl 1）：4-13. DOI：10.1002/hep.31288.

[3] ARVIND A，JOSHI S，ZAKI T，et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with indeterminate（LI-RADS 3）liver observations[J]. Clin Gastroenterol Hepatol，2023，21（4）：1091-1093.e3. DOI：10.1016/j.cgh.2021.11.042.

[4] FENG H L，LI B L，LI Z，et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer，2021，21（1）：401. DOI：10.1186/s12885-021-08138-3.

[5] TAYOB N，KANWAL F，ALSARRAJ A，et al. The performance of AFP，AFP-3，DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma（HCC）：a phase 3 biomarker study in the United States[J]. Clin Gastroenterol Hepatol，2023，21（2）：415-423.e4. DOI：10.1016/j.cgh.2022.01.047.

[6] TOYODA H，KUMADA T，TADA T，et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/mL[J]. Cancer Sci，2011，102（5）：1025-1031. DOI：10.1111/j.1349-7006.2011.01875.x.

[7] ABU MAKAREM M. An overview of biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Hepat Mon，2012，12（10 HCC）：e6122. DOI：10.5812/hepatmon.6122.

[8] GUPTE R，LIU Z Y，KRAUS W L. PARPs and ADP-ribosylation：recent advances linking molecular functions to biological outcomes[J]. Genes Dev，2017，31（2）：101-126. DOI：10.1101/gad.291518.116.

[9] MATEO J，LORD C J，SERRA V，et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective[J]. Ann Oncol，2019，30（9）：1437-1447. DOI：10.1093/annonc/mdz192.

[10] BOCK F J，CHANG P. New directions in poly（ADP-ribose）polymerase biology[J]. FEBS J，2016，283（22）：4017-4031. DOI：10.1111/febs.13737.

[11] RICHARD I A，BURGESS J T，O'BYRNE K J，et al. Beyond PARP1：the potential of other members of the poly（ADP-ribose）polymerase family in DNA repair and cancer therapeutics[J]. Front Cell Dev Biol，2021，9：801200. DOI：10.3389/fcell.2021.801200.

[12] CONG W M，BU H，CHEN J，et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer：2015 update[J]. World J Gastroenterol，2016，22（42）：9279-9287. DOI：10.3748/wjg.v22.i42.9279.

[13] HU X，CHEN R G，WEI Q，et al. The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma：where are we?[J]. Int J Biol Sci，2022，18（2）：536-551. DOI：10.7150/ijbs.64537.

[14] SCHLOSSER S，TÜMEN D，VOLZ B，et al. HCC biomarkers – state of the old and outlook to future promising biomarkers and their potential in everyday clinical practice[J]. Front Oncol，2022，12：1016952. DOI：10.3389/fonc.2022.1016952.

[15] LUO P，WU S Y，YU Y L，et al. Current status and perspective biomarkers in AFP negative HCC：towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage[J]. Pathol Oncol Res，2020，26（2）：599-603. DOI：10.1007/s12253-019-00585-5.

[16] DE STEFANO F，CHACON E，TURCIOS L，et al. Novel biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis，2018，50（11）：1115-1123. DOI：10.1016/j.dld.2018.08.019.

[17] CHEN M，LI G H，YAN J，et al. Reevaluation of glypican-3 as a serological marker for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta，2013，423：105-111. DOI：10.1016/j.cca.2013.04.026.

[18] 叶建蔚，才层，郑超，等. 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 2 评估原发性肝癌患者预后的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2023，37（1）：50-54. DOI：10.13507/j.issn.1674-3474.2023.01.011.

[19] LÜSCHER B，AHEL I，ALTMEYER M，et al. ADP-ribosyltransferases，an update on function and nomenclature[J]. FEBS J，2022，289（23）：7399-7410. DOI：10.1111/febs.16142.

[20] HOPPE M M，SUNDAR R，TAN D S P，et al. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer[J]. J Natl Cancer Inst，2018，110（7）：704-713. DOI：10.1093/jnci/djy085.

[21] WANG Y L，ZHENG K，HUANG Y B，et al. PARP inhibitors in gastric cancer：beacon of hope[J]. J Exp Clin Cancer Res，2021，40（1）：211. DOI：10.1186/s13046-021-02005-6.

[22] HUANG R X，ZHOU P K. DNA damage repair：historical perspectives，mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther，2021，6（1）：254. DOI：10.1038/s41392-021-00648-7.

[23] ZARKOVIC G，BELOUSOVA E A，TALHAOUI I，et al. Characterization of DNA adp-ribosyltransferase activities of parp2 and parp3：new insights into DNA adp-ribosylation[J]. Nucleic Acids Res，2018，46（5）：2417-2431. DOI：10.1093/nar/gkx1318.

[24] GROELLY F J，FAWKES M，DAGG R A，et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer[J]. Nat Rev Cancer，2023，23（2）：78-94. DOI：10.1038/s41568-022-00535-5.

（收稿日期：2023-06-15；修回日期：2023-11-26）

（本文编辑：贾萌萌）